EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. le Dr O. JOSUÉ

Ancien interne lauréat des hôpitaux (médaille d'argent, concours 1897)
Membre adjoint de la Société anatomique

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
1900




TITRES SCIENTIFIQUES

Ancien interne lauréat des hopitaux de Paris

Médaille d'argent de l'internat *(concours 1897)*

Lauréat de la Faculté de médecine de Paris (prix de thèses)

Membre adjoint de la Société anatomique

Enseignement clinique du service de M. le Professeur Landouzy
a l'hopital Laennec

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I. — **Hémorrhagie méningée.** *Société anatomique*, 11 novembre 1892, p. 686.

II. — **Les déterminatione gastriques des infections.** *Annales de médecine scientifique et pratique*, 14 mars 1894, p. 81.

III. — **Caverne gangreneuse développée aux dépens d'un ganglion bronchique.** *Société anatomique*, mai 1894.

IV. — **Ligature du canal thoracique. — Microbes dans le bout inférieur. — Sang aseptique.** *Société de Biologie*, 12 janvier 1895, p. 25.

V. — **Abcés du cerveau contenant du pus sans microbee** (avec M. le Dr Georges Brouardel). *Gazette des hôpitaux*, 2 avril 1895, p. 395.

VI. — **Septicémie puerpérale traitée par le sérum antistreptococcique** (avec M. le Dr Hermary). *Société de Biologie*, 4 mai 1895, p. 340.

VII. — **Abcés cérébraux multiplee à pneumocoques. Abcès du poumon** (avec M. le Dr Siron). *Presse médicale*, 22 juin 1895, p. 235.

VIII. — **Pathogénie de l'œdéme** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 juillet 1895, p. 614.

IX. — **Contribution à l'étude de la suppuration** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Congrès de médecine de Bordeaux*, 1895, p. 775.

X. — **Acides sulfoconjugués dans les urines et putréfactione intestinalee.** *Gazette des hôpitaux*, 21 septembre 1895, p. 1077.

XI. — **Ictére grave primitif par atrophie jaune aiguë du foie** (avec M. le Dr Létienne). *Société anatomique*,

31 janvier 1896, p. 101 ; et *Presse médicale*, 30 mai 1896, p. 257.

XII. — **Appendicite expérimentale** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société médicale des hôpitaux*, 31 janvier 1896, p. 79.

XIII. — **Recherchee expérimentales sur l'appendicite** (avec M le Dr G.-H. Roger). *Revue de médecine*, 20 juin 1896, p. 433.

XIV. — **Fièvre typhoïde. — Sérodiagnostic. — Autopeie** (avec M. Clerc). *Société anatomique*, juillet 1896, p. 618.

XV. — **Recherchee expérimentales sur l'anthracose pulmonaire** (avec M. le Dr Paul Claisse). *Société de Biologie*, 25 juillet 1896, p. 849.

XVI. — **Corps « dite amylacés » du poumon.** *Société anatomique*, 4 décembre 1896, p. 869.

XVII. — **État du sang dans les pneumokonioees** (avec M. le Dr Paul Claisse). *Société de Biologie*, 5 décembre 1896, p. 1020.

XVIII. — **Recherchee expérimentales eur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 12 décembre 1896, p. 1038.

XIX. — **Des altératione dee reine dans l'oïdio-mycose expérimentale** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société anatomique*, 20 janvier 1897.

XX. — **Recherohee expérimentales eur l'anthracoee pulmonaire** (avec M. le Dr Claisse). *Société de Biologie*, 23 janvier 1897, p. 95.

XXI. — **Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique eur la moelle osseuse** (avec M. le G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 9 janvier 1877, p. 14.

XXII. — **Des modifications de la moelle oeseuee produites par le staphylocoque et see toxines** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société anatomique*, 19 février 1897, p. 193.

XXIII. — **Appendicites expérimentales par infection sanguine.** *Société de Biologie*, 13 mars 1897, p. 280.

XXIV. — **Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Presse médicale*, 13 mars 1897, p. 113.

XXV. — **Modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 mars 1897, p. 322.

XXVI. — **Recherches expérimentales sur les pneumokonioses** (avec M. le Dr Paul Claisse). *Archives de médecine expérimentale*, mars 1897, p. 205.

XXVII. — **Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 10 avril 1897, p. 363.

XXVIII. — **Ramollissement du cervelet ; artérite syphilitique** (avec M. le Dr Claude). *Société anatomique*, 25 juin 1897, p. 547.

XXIX. — **Des corps dits « amylacés » du poumon.** *Presse médicale*, 14 juillet 1897, p. 21.

XXX. — **Modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse** (avec M le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 17 juillet 1897, p. 747.

XXXI. — **Action neutralisante de la névrine sur la toxine tétanique** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 19 mars 1898, p. 312.

XXXII. — **La moelle osseuse des tuberculeux.** *Société de Biologie*, 26 mars 1898, p. 368.

XXXIII. — **Moelle osseuse des tuberculeux et histogenèse du tubercule.** Thèse de Paris, 1898.

XXXIV. — **Anomalie génito-urinaire chez le cobaye** (avec M. le Dr P. Carnot). *Société de Biologie*, 2 juillet 1898, p. 720.

XXXV. — **Un cas de paralysie ascendante aiguë** (avec M. le Dr G.-H. Roger). *Presse médicale*, 27 juillet 1898, n° 62 p. 44.

XXXVI. — **Histogénèse du tubercule.** *Archives générales de médecine*, octobre 1898, p. 434.

XXXVII. — **Action neutralisante du chlorhydrate de bétaïns sur la toxine tétanique** (avec le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 26 novembre 1898, p. 1081.

XXXVIII. — **Abcès aréolaire du foie, d'origine sus-hépatique, chez le lapin** (avec le Dr Lévi-Sirugue). *Société anatomique*, 10 février 1899, p. 177.

XXXIX. — **Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique** (avec le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 25 mars 1899, p. 233.

XL. — **Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée** (avec le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 mai 1899, p. 436.

XLI. — **Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye** (avec le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 29 juillet 1899, p. 726.

XLII. — **La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections** (avec le Dr G.-H. Roger). *L'Œuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

XLIII. — **Des modifications histologiques de la moelle osseuse dans l'inanition** (avec le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 5 mai 1900, p. 417.

XLIV. — **Des modifications chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition** (avec le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 5 mai 1900, p. 419.

XLV. — **Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire** (avec le Dr G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 7 juillet 1900, p. 696.

XLVI. — **Trombophlébite de la veine porte et des veines mésaraïques. Nécrose hémorrhagique d'une anse d'intestin** (avec le Dr Edgar Hirtz). *Société médicale des hôpitaux*, 13 juillet 1900, p. 872.

XLVII. — **Origine des leucocytes dans la moelle osseuse à l'état normal et dans les infections** *XIII*e *Congrès de médecine*, section de pathologie générale, 4 août 1900.

XLVIII. — **La moelle osseuse dans la variole** (avec MM. les Drs G.-H. Roger et Emile Weil). *Société Anatomique*, 13 juillet 1900, et *Archives de médecine expérimentale*, septembre 1900, p. 546.

I. — FAITS CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

SYSTÈME NERVEUX

Un cas de paralysie ascendante aiguë (XXXV).

Cette observation, publiée avec M. le Dr Roger, concerne un malade qui succomba en douze jours à une paralysie ascendante aiguë. L'affection avait évolué suivant le type clinique décrit par Landry. L'examen histologique de la moelle nous a permis de constater, à l'aide de la méthode de Nissl, des lésions profondes et étendues des cellules de la substance grise, surtout marquées au niveau du renflement lombaire (migration du noyau, modification des réactions colorantes, puis disparition de celui-ci; chromatolyse, vacuolisation du protoplasma, etc.). Les ensemencements pratiqués avec du sang recueilli dans le cœur nous ont donné du pneumocoque pur. Les cultures de ce microbe inoculées à des lapins ont produit plusieurs fois des troubles paralytiques. Il semble donc qu'après avoir provoqué une première fois des manifestations médullaires, le microbe ait acquis une sorte de nocivité élective pour le système nerveux.

Ramollissement du cervelet ; artérite syphilitique (XXVIII).

Un sujet âgé de 25 ans, chez lequel on n'a pu noter aucun antécédent morbide, après avoir présenté du vertige avec chute, des douleurs violentes surtout diurnes au niveau de la nuque, une démarche titubante à la façon d'un homme ivre, deux accès convulsifs, meurt au cours d'un troisième accès environ deux mois après le début de sa maladie, malgré un traitement anti-syphili-

tique d'épreuve. A l'autopsie on trouve un ramollissement occupant tout le centre du lobe gauche du cervelet, avec le corps dentelé ; la partie voisine du vermis est seulement un peu congestionnée. L'artère cérébelleuse postérieure et inférieure, bosselée, thrombosée, présente à l'examen histologique des lésions d'artérite gommeuse manifestement syphilitiques. Malgré l'intégrité presque complète du vermis, il existait chez ce malade une titubation très prononcée. Cette observation, que nous avons publiée avec M. Claude, démontre que la démarche ébrieuse n'est pas uniquement liée à la destruction du vermis, mais que ce symptôme peut survenir à la suite de lésions étendues des lobes latéraux du cervelet.

Abcès du cerveau à pus sans microbes (V).

Ce cas, observé avec le Dr G. Brouardel, met en évidence la possibilité d'abcès amicrobiens dans les centres nerveux. L'absence de germes s'explique par la disparition des microbes primitivement contenus dans le foyer.

Abcès cérébraux multiples à pneumocoques (VII).

On sait la fréquence relative des abcès du cerveau à la suite des suppurations du poumon. Dans le cas que nous avons relaté avec M. le Dr Siron, un fait est remarquable : c'est que, comme le démontre l'examen histologique, les microbes arrivés par la voie sanguine pénètrent dans les gaines lymphatiques péri-vasculaires pour se propager au loin.

Hémorrhagie méningée (I).

Observation d'hémorrhagie méningée très abondante, survenue pendant la convalescence d'une attaque légère de choléra.

VEINE PORTE

Thrombophlébite de la veine porte et dea veines méaaraïquea. Nécroae hémorrhagique d'une anae d'inteatin. (XLVI.)

Cette observation concerne une malade âgée de 33 ans, entrée à l'hôpitsl avec une ascite abondante s'accompagnsnt de circulation collatérale; le foie est de volume normsl, la rate est grosse. On ne note pas d'alcoolisme antérieur. L'affection a débuté trois semsines auparavant psr l'ascite ct des douleurs lombaires et dorsales survenant par accès prolongés. Trois jours après sou entrée, la malade vomit, des douleurs abdominales violentes font leur apparition en même temps que le fscies devient péritonéal; trente-six heures plus tard, la malade meurt dans le coms.

A l'autopsie, on constate que la veine porte est oblitérée par une phlébite adbésive ancienne. Sur une étendue de plus de 50 centim. l'intestin grêle, rigide et épaissi, présente une coloration rouge vineux. Le péritoine qui le recouvre est seulement un peu dépoli. Dans la cavité de l'intestin, on trouve une certaine quantité de sang rouge fluide. Les tuniques intestinales ont atteint plus d'un centimètre d'épaisseur ; elles sont fermes à la coupe qui apparsît rouge avec quelques îlots blanchâtres. Le mésentère voisin, très épaissi, contient des veines thrombosées. A l'exsmen microscopique on voit les éléments snstomiques nécrosés et les couches infiltrées de globules rouges.

Les cas snalogues sont peu nombreux (observations de Chuquet, Leduc, Dreyfous, Straus, Pilliet, Péron et Beaussenat, Barth) ; la lésion s toujours été une découverte d'autopsie.

En comparant les observstions, nous svons constaté qu'elles présentaient des traits communs; le diagnostic est donc possible.

La douleur n'a jamais msnqué : plus ou moins violente, elle survient par accès spontanés et elle est réveillée par la palpation du ventre; elle irradie dans les reins et les lombes ; psrfois elle siège à la région épigastrique et s'étend dsns les hypocondres.

Quand la thrombose porte se produit au cours d'une affection hépatique, la douleur vient se surajouter aux autres signes présentés par le malade. Dans d'autres cas la douleur domine tout le tableau clinique et l'on songe à une appendicite, à des coliques hépatiques, à l'occlusion intestinale ; dans ces conditions l'intervention chirurgicale a été discutée et même tentée.

Dans tous les cas où l'oblitération veineuse semble primitive, les malades sont morts au milieu de ce que nous appelons le syndrome terminal. Brusquement on voit survenir des douleurs violentes dans le ventre, quelquefois avec sensation de déchirure; en même temps le malade vomit, les traits se tirent, on se croirait en présence d'une péritonite. L'apparition de ce syndrome après une période de phénomènes douloureux de deux à trois semaines devra faire songer à la nécrose hémorrhagique de l'intestin par oblitération veineuse.

Ces curieux accidents ne semblent pas devoir être attribués à l'infection péritonéale. En effet, du liquide recueilli dans le péritoine ne contenait pas de microbes dans le cas de Péron et Beaussenat. De plus, si l'on étudie la distribution des germes dans les coupes de l'intestin nécrosé colorées par la thionine, on voit les microbes, très abondants dans la partie interne, devenir moins nombreux, puis disparaître à mesure qu'on approche du revêtement péritonéal.

(En collaboration avec M. le Dr Edgar Hirtz.)

FOIE

Ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie (XI).

Dans cette observation, publiée avec M. le Dr Létienne, nous relatons l'histoire d'une femme de vingt-troie ans qui, à la suite d'une vive contrariété, est atteinte d'un embarras gastrique bientôt compliqué d'un ictère variable d'intensité, avec des intermittencee de coloration légère et de décoloration des matières fécales. Après vingt-cinq jours d'ictère constant, elle est prise brusquement d'attaques convulsives et meurt dans le coma en trente-six heures. La température est restée à 37°. Le foie pesait 600 grammes et présentait l'aspect caractéristique de l'atrophie jaune aiguë. Les lésions cellulaires avec dislocation de la travée hépatique atteignaient une intensité extrême. Les conduits biliaires perméables présentaient des lésions ecchymotiques indiquant la voie suivie par l'infection. La bile très modifiée contenait du streptocoque à l'état de pureté. Cette observation met en lumière l'influence, déjà signalée par les auteurs, des causes morales sur l'éclosion des accidents hépatiques. Elle démontre, d'autre part, que l'ictère grave peut être primitif, puisque nous n'avons trouvé chez notre malade aucune intoxication, ni altération hépatique antérieure. Enfin, ce cas d ictère grave ne s'accompagnait pas d'hyperthermie, quoiqu'il fût causé par le etreptocoque ; ce fait est en contradiction avec les conclusions d'Hanot et Boix puisque, d'après cee auteurs, l'ictère grave streptococcique est toujours hyperthermique.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Caverne gangreneuse développée aux dépens d'un ganglion bronchique (III).

Chez ce malade un ganglion bronchique gangrené s'était ouvert dans la bronche et la plèvre droites. Les produits septiques

déversés avsient déterminé un pyopneumothorax gangreneux et une bronchopneumonie de même nature. Ls caverne communiquait avec l'œsophsge ; on peut se demsnder si ls lésion gangreneuse n'avsit pss pour point de départ un corps étranger de l'œsophage, dont on n'a d'ailleurs trouvé sucun indice ni dsns l'histoire du malade, ni à l'autopsie.

Les corps dits « amylacés » du poumon (XVI et XXIX).

Nous svons observé ces corps dans le poumon d'un malsde mort de fièvre typhoïde. Faciles à distinguer à un faihle grossissement, ces corpuscules présentent des couches concentriques et des radiations qui leur donnent un aspect snalogue à celui des grains d'amidon dont ils ne présentent d'silleurs pas la composition chimique.

II. — REVUES GÉNÉRALES

Les déterminations gastriques des infections (II).

Dans cette revue, nous avons cherché à mettre en lumière le rôle si important de l'estomac dans les processus infectieux. Nous avons montré comment il contrihue à protéger l'organisme contre l'envahissement des germes et comment, quand il est lésé, il peut devenir lui-même le point de départ d'infections locales ou générales.

Acides sulfoconjugués dans les urines et putréfactions intestinales (X).

Les recherches de Baumann, Salkowski, etc., ont démontré que la quantité des acides sulfoconjugués dsns les urines varie proportionnellement à l'intensité des putréfactions intestinales. Malheureusement le dosage de ces corps nécessite des msnipulations chimiques impraticshles au lit du mslado.

III. — ANATOMIE

Histologie de la moelle osseuse (XXXIII, XLI, XLII).

Les auteurs qui ont étudié la moelle osseuse ont opéré comme s'il s'agissait d'un amas informe de cellules ; ils ne se sont jamais occupés de la disposition topographique du tissu. Or, c'est justement cette étude qui nous a permis de saisir les phénomènes de la réaction ostéo-médullaire.

J'ai montré, avec M. le Dr Roger, que chez le lapin adulte le tissu médullaire est essentiellement constitué par des fibrilles anastomosées, circonscrivant des aréoles pleines de graisse. A la périphérie, les cellules sont tassées de façon à former une sorte d'enveloppe corticale. La moelle est parcourue dans toute sa longueur par un vaste sinus veineux, qui entoure les trois quarts de la circonférence de l'artère. Les cellules peu nombreuses occupent les points où s'entre-croisent les fibrilles.

Ces cellules appartiennent à plusieurs séries : *a)* série leucocytaire, cellules à noyau ovalaire contenant des granulations neutrophiles, éosinophiles, etc. ; ce sont les myélocytes qui, par leurs transformations, donnent naissance aux leucocytes polynucléaires du sang ; *b)* série hémoglobique, globules rouges nucléés, origine des globules rouges du sang ; *c)* cellules géantes ; *d)* éléments du tissu conjonctif.

La moelle osseuse de l'homme adulte présente plusieurs artères sur une même coupe ; les sinus sont moins bien délimités ; les travées sont plus grêles, la graisse plus abondante, les cellules moins abondantes. La moelle osseuse de l'homme adulte semble présenter une tendance marquée vers l'évolution conjonctive.

Nous avons étudié également la moelle des os dans le jeune âge ; à ce moment le nombre des cellules est plus grand. Nous avons noté la structure de ce tissu dans différentes espèces animales.

Enfin, l'analyse chimique de la moelle nous a donné des résultats intéressants.

Anatomie du cæcum et de l'appendice chez le lapin (XIII).

Avant d'aborder l'étude expérimentale de l'appendicite j'ai fait, avec M. le Dr Roger, quelques recherches sur l'anatomie normale du cæcum et de l'appendice chez le lapin.

IV. — TÉRATOLOGIE

Anomalie génito-urinaire chez le cobaye (XXXIV).

J'ai observé, avec M. le Dr Carnot, l'absence d'un rein coïncidant avec celle de l'utérus et du vagin chez un cobaye.

Il est intéressant de noter que l'absence de l'utérus et du vagin n'a nui en rien, ni au développement physiologique des ovaires qui ont pu fonctionner, comme l'indique la présence d'un corps jaune, ni au développement général de l'animal, dont la taille et les autres organes étaient absolument normaux.

L'absence du rein et de l'uretère droit n'a entraîné aucun phénomène d'hypertrophie compensatrice du côté du rein gauche.

V. — PHYSIOLOGIE

Physiologie de l'appendice iléo-cæcal (XIII).

Dans le but d'étudier le liquide de l'appendice, j'ai pratiqué, avec M. le Dr Roger, des fistules appendiculaires sur un certain nombre de lapins. Nous avons obtenu ainsi, en vingt-quatre heures, 15 à 20 centimètres cubes d'un liquide clair, visqueux, alcalin. Ce liquide n'agit ni sur la fibrine, ni sur le saccharose ; il possède

seulement la propriété, quelque peu banale, de saccharifier l'amidon; enfin, il est dépourvu de toute action bactéricide sur les microbes, notamment le coli-bacille ; il semble donc exercer simplement une action mécanique.

Malgré le développement des vaisseaux qui s'y distribuent, l'appendice absorbe lentement les substances qu'on y introduit ; un sel de strychnine, injecté dans l'appendice, tue en 38 minutes ; à la même dose, il tue en 26 minutes quand on l'introduit dans le cæcum, en 12 minutes quand on l'injecte dans une anse de l'intestin grêle.

VI. — PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

Ligature du canal thoracique. Microbee dans le bout inférieur (IV).

Le canal thoracique joue un rôle important dans la pathogénie de certaines infections sanguines. En effet, les germes peuvent suivre cette voie pour pénétrer dans le sang. C'est ce que prouve l'expérience suivante : si on lie le canal thoracique chez le chien, l'animal meurt au bout de quelques jours. Si l'on sème alors le contenu de la partie du conduit située au-dessous de la ligature, on voit se développer de nombreuses colonies microbiennes.

Pathogénie de l'œdème (VIII).

La ligature des trois veines de l'oreille, chez le lapin, ne produit pas d'œdème ; mais si on arrache en même temps le ganglion cervical supérieur du sympathique, un œdème se produit, qui disparaît en trois ou quatre jours. La section des nerfs sensitifs est sans effet.

Après avoir lié les veines, si l'on injecte sous la peau quelques gouttes d'une culture stérilisée de proteus vulgaris, il se produit un œdème considérable, tellement marqué, que l'animal ne peut plus relever l'oreille. Il va sans dire que nous avons fait la contre-expérience : l'injection d'une même quantité de bouillon, après ligature des veines, reste sans effet. Ces résultats peuvent servir à comprendre le mécanisme des œdèmes consécutifs aux phlébites. La simple oblitération veineuse est insuffisante : il faut l'action adjuvante des toxines sécrétées par le microbe qui a provoqué la coagulation. (Fait en collaboration avec M. Rogor.)

Contribution à l'étude de la suppuration (IX).

Voici les conclusions de ces recherches, poursuivies avec M. Roger.

L'action des agents pyogènes peut être favorisée par toutes les causes qui affaiblissent la résistance locale ou générale de l'organisme. Parmi les causes locales, il faut signaler surtout l'influence des agents caustiques (triméthylamine, acide phénique) et des troubles vasculaires et nerveux.

La ligature des artères favorise la suppuration et permet la production de phlegmons diffus.

La ligature des veines favorise également l'action des pyogènes ; elle est souvent suivie de mortification des tissus et de gangrène.

La section du sciatique ne donne que des résultats inconstants, car ce nerf contient des fibres antagonistes : des fibres vaso-motrices dont la paralysie favorise la guérison, des fibres sensitives dont la destruction entrave la restauration et facilite la gangrène.

Les toxines du proteus, injectées sous la peau de l'oreille après ligature des veines, provoquent des œdèmes étendus, des abcès, et, si l'on a coupé les nerfs sensitifs, de petits points de gangrène.

Dans les abcès anciens consécutifs à des inoculations virulentes, on peut ne plus rencontrer de microbes vivants ; ceux-ci ont été détruits par l'organisme. On conçoit ainsi la stérilité de certaines suppurations chez l'homme.

Les altérations du rein dans l'oïdio-mycose expérimentale (XIX).

Tous les auteurs qui ont étudié l'oïdio-mycose du lapin par injection intraveineuse du champignon, ont constaté la prédominance des lésions rénales. Mais nulle part on n'a signalé d'altérations aussi marquées que dans le cas que j'ai étudié avec M. Roger. Les reins pèsent 20 gr. au lieu de 8 gr., poids du rein normal. Ils sont criblés de tubercules blancs, surtout abondants dans la substance corticale.

De plus, nous avons pu établir que les altérations ne sont pas localisées autour du parasite, mais s'étendent au loin. Le champignon n'occupe que des parties restreintes de certains tubercules, et cependant il provoque dans les tubes urinifères des lésions épithéliales extrêmement étendues. Cette diffusion des lésions et les dégénérescences soit des cellules embryonnaires, soit des épithéliums, indiquent nettement que les altérations causées par l'oïdium sont sous la dépendance d'une action toxique exercée par le parasite; le champignon du muguet se comporte donc comme les microbes.

Six gouttes de culture avaient suffi pour déterminer la mort de l'animal en quatre jours. C'est par des passages successifs, continués pendant un an, qu'on est arrivé à exalter la virulence du parasite et à le rendre apte à tuer très rapidement le lapin, à très petites doses, en produisant des lésions viscérales considérables.

Recherches expérimentales sur l'appendicite (XII, XIII).

Ces expériences, poursuivies avec M. Roger, établissent que la ligature de l'appendice provoque sûrement chez le lapin une appendicite suppurée. Dès le second jour après l'occlusion, la cavité appendiculaire renferme du pus; au troisième ou quatrième jour des adhérences se produisent ; puis la poche augmente de volume, de façon à former un kyste purulent, souvent fort volumineux. Grâce à la méthode expérimentale, nous avons pu suivre jour par jour les modifications histologiques que subissent les parois de l'appendice : nous avons constaté qu'il se produit d'abord une nécrose en masse, des hémorrhagies interstitielles et des ulcérations folliculaires. A une période plus tardive, on ne trouve plus qu'un tissu fibrillaire infiltré de cellules rondes, réunies par places sous forme de nodules. Au début, bien que les lésions occupent toute l'épaisseur de la paroi, les microbes ne se rencontrent que dans les parties superficielles.

La ligature incomplète de l'appendice, l'introduction d'un corps étranger même volumineux, ne produisent aucune oblitération.

Pour expliquer la production de l'appendicite par oblitération, on ne peut invoquer une exaltation des microbes intestinaux :

l'expérience nous a montré, en effet, qu'ils s'atténuent ; ce dernier résultat a été confirmé par les recherches récentes de de Klecki (*Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1899). Nous pensons donc qu'il faut considérer la lésion comme étant d'origine toxi-infectieuse : la ligature empêche le rejet des produits sécrétés par les microbes de l'appendice ; les toxines s'accumulent et exercent sur les parois de l'intestin leur action pathogène.

Appendicites expérimentales par infection sanguine (XXIII).

J'ai déterminé, par l'inoculation intraveineuse d'un streptobacille, des appendicites folliculaires chez le lapin. L'appendice était rigide, bosselé; les follicules lymphatiques atteignaient jusqu'à deux millimètres de diamètre ; certains étaient ramollis et laissaient écouler une gouttelette de pus à la coupe.

L'aspect était donc bien différent de celui qu'on observe à la suite de la ligature de l'organe. Nous croyons, en effet, qu'il faut faire une distinction entre l'inflammation aiguë ou chronique de l'appendice qui peut être d'origine cavitaire ou sanguine, et l'appendicite avec cavité close. L'oblitération d'une partie du canal de l'appendice, favorisée chez l'homme par l'étroitesse du conduit, est un accident survenant au cours des inflammations appendiculaires. Cet accident peut être précoce ou tardif. Précoce, il est dû au gonflement de la muqueuse. Tardif, il est la conséquence soit d'une coarctation des parois, soit d'une obstruction par calcul. Le vase clos, une fois constitué, se remplit de pus. Aussi bien ne pourrait-on comprendre la formation de cette cavité close sans inflammation antérieure, cause de la lésion oblitérante.

Recherches expérimentales sur les pneumokonioses (XV, XVII, XX, XXVI).

Dans une longue série d'expériences j'ai cherché à préciser, avec M. le Dr Paul Claisse, le rôle de l'anthracose dans la pathogénie des affections du poumon. Voici les conclusions de notre travail :

I. L'anthracose expérimentale, même après des inhalations de très longue durée (280 séances), ne produit pas de véritables

lésions anatomiques ni de trouble physiologique de l'appareil respiratoire. — On peut donc affirmer que les diverses lésions inflammatoires sclércuses, ulcéreuses, aiguës ou chroniques décrites en pathologie humaine au chapitre des « pneumokonioses », sont dues, non pas à l'action directe des poussières, mais bien à des processus infectieux surajoutés. Tous les microbes habituels des infections bronchiques, le bacille tuberculeux en particulier, peuvent être les agents pathogènes de ces infections secondaires. Il serait utile de reviser l'anatomie pathologique des pneumokonioses humaines en employant les méthodes histo-bactériologiques modernes. L'expérimentation montre qu'il ne doit pas exister de bronchites, phtisies, scléroses anthracosiques, sidérosiques, etc., au sens strict, mais des lésions streptococciques, tuberculeuses, etc., chez des anthracosiques, sidérosiques, etc.

II. L'influence des pneumokonioses sur l'évolution des états morbides est négligeable quand les poussières inhalées sont de très petites dimensions : leur migration à travers la paroi alvéolaire et dans les tissus pulmonaires se fait alors sans incident. Au contraire les poussières volumineuses, à surface anguleuse, peuvent se fixer dans les bronchioles ; leur histoire est alors celle des corps étrangers des voies aériennes : le traumatisme local créé par leur présence prépare un terrain sur lequel vont se développer les microbes inhalés et produit ainsi des infections secondaires aiguës ou chroniques qui peuvent avoir une grande influence sur l'évolution d'un état morbide préexistant.

III. Les états morbides n'ont pas d'influence appréciable sur l'évolution des pneumokonioses s'ils sont de courte durée, mais favorisent leur développement s'il se prolongent. Cette augmentation d'anthracose est explicable dans certaines de nos expériences où il existe soit des lésions des ganglions lymphatiques, soit des lésions du pneumogastrique. Les lésions ganglionnaires augmentent la pneumokoniose en entravant la circulation et l'élimination des poussières par les voies lymphatiques. Les lésions du pneumogastrique agissent en ruinant la défense des voies bronchiques supérieures qui laissent alors pénétrer jusqu'aux alvéoles une quantité anormale de poussières, et peut-être aussi par les troubles vaso-moteurs qu'elles produisent. L'augmentation considérable

d'anthracose produite par la vagotomie rend directement appréciable le rôle du pneumogastrique dans la protection des voies aériennes, non seulement contre les poussières inertes et insolubles, mais aussi contre les poussières vivantes, microbiennes, infectantes.

Histogénèse du tubercule (XXXIII, XXXVI).

J'ai étudié expérimentalement le mode de formation du tubercule dans la moelle des os. Après injection directe dans le tibia de lapins de cultures de tuberculose soit humaine, soit aviaire, les animaux étaient sacrifiés au bout de laps de temps variables, et la moelle osseuse examinée histologiquement.

Avant d'exposer les résultats obtenus, il était nécessaire de discuter les théories émises par les auteurs. Celles-ci se réduisent en somme à deux opinions, les uns admettant que le tubercule se forme aux dépens des éléments migrateurs (leucocytes), les autres soutenant qu'il est constitué par les cellules fixes (cellules épithéliales, cellules fixes du tissu conjonctif, endothélium vasculaire). A notre avis, ce sont les cellules mésodermiques, leucocytes, cellules du tissu conjonctif, qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par ces microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales voisines pour leur faire subir également la dégénérescence épithélioïde.

Au point de vue histologique toutes les cellules concourent donc à former le tubercule ; au point de vue de la lutte contre le germe les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

Au moment de l'arrivée du bacille, des leucocyte polynucléaires cherchent à l'englober ; mais ils meurent rapidement ; les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif s'emparent alors du germe. Deux évolutions sont possibles : ou l'organisme triomphe immédiatement et le tubercule ne se constituera pas ; ou bien la victoire reste au bacille et alors deux phases successives surviendront : dans la première les cellules se transforment en éléments épithélioïdes et le tubercule est constitué ; dans la deuxième phase, ce tubercule lui-même subit la désintégration caséeuse. Mais à ce moment encore, l'organisme peut remporter

une victoire tardive : si les nombreux leucocytes qui entourent le foyer et y pénètrent restent le plus souvent impuissants, il est un autre procédé qui peut déterminer la limitation de la lésion et la mort du bacille enfermé dans les altérations qu'il a produites : c'est la sclérose produite par l'épaississement de la trame fondamentale du tissu.

Action neutralisante de la névrine et du chlorhydrate de bétaïne sur la toxine tétanique (XXXI, XXXVII).

Certaines substances chimiques bien définies ont une action neutralisante très intense sur la toxine tétanique, quand on les mélange à la toxine in vitro avant de les injecter.

Une toxine qui tue un cobaye de 400 à 500 grammes à la dose $0^{cc},1$ à $0^{cc},05$ en trois ou quatre jours, peut être injectée impunément à des cobayes de poids légèrement inférieur à celui des témoins à la dose de $0^{cc},1$ à $0^{cc},15$ quand elle est mélangée à 6 milligr. de *névrine*. Si on augmente la dose de toxine, si on injecte par exemple $0^{cc},2$ à $0^{cc},25$ les animaux meurent plus tardivement que les témoins qui ont reçu des quantités quatre à cinq fois moindres.

Si la névrine a une action neutralisante très marquée, son chlorhydrate n'agit que faiblement. Aussi pouvait-on se demander si la névrine ne détruisait pas la toxine tétanique grâce à sa forte alcalinité. Afin d'élucider ce point, nous avons mélangé de l'ammoniaque à la toxine ; dans ces conditions, on constate une certaine diminution de l'activité du poison tétanique, diminution nullement comparable à la neutralisation produite par la névrine.

Parmi les substances que nous avons étudiées, il en est une qui, par contraction neutralisante, dépasse toutes les autres : c'est le *chlorhydrate de bétaïne*. Un cobaye de 370 grammes supporte, sans trouble appréciable, 15 gouttes de toxine mélangées à 12 centigr. de chlorhydrate de bétaïne, alors qu'un témoin pesant 550 grammes succombe en 7 jours à une dose de trois quarts de goutte. D'un autre côté, injectées à un cobaye de 425 grammes, 5 gouttes de la même toxine ne sont pas complètement neutralisées par deux centigr. Par un calcul très simple, on trouve donc que 1 centigr.

de chlorhydrate de bétaïne neutralise complètement 6 centigr. un quart de toxine et diminue l'action de 12 centigr. et demi. Ce sont les limites d'action de ce corps.

Bien que cette substance n'ait jamais agi que mélangée à la toxine, il y aurait lieu de chercher à utiliser l'action neutralisante si active de ce corps. On sait que le bacille tétanique reste cantonné au point où il a été déposé, y vit anaérobiquement et sécrète sa toxine qui s'accumule dans l'organisme. En appliquant des pansements au chlorhydrate de bétaïne ou en injectant cette substance dans le foyer, on arriverait peut-être à neutraliser le poison tétanique à mesure qu'il est produit par le bacille.

La névrine représentant un produit de désassimilation de la substance cérébrale, on peut se demander s'il ne faut pas lui attribuer en partie les résultats de Wassermann et Takaki ; ces auteurs ont montré, en effet, que la toxine tétanique ne produit pas d'accidents, quand on l'injecte après l'avoir mélangée à une petite quantité de tissu cérébral.

Enfin, ces faits nous semblent d'autant plus curieux que c'est par des analogies chimiques que nous avons été conduits à étudier l'action de la bétaine. Nous sommes arrivés ainsi à trouver une substance neutralisante d'origine végétale. On sait, en effet, que c'est de la betterave qu'on extrait la bétaïne. (En collaboration avec M. Roger.)

Recherches sur la moelle osseuse (XVIII, XXI, XXII, XXIV, XXV, XXVII, XXX, XXXII, XXXIII, XXXIX, XL, XLI, XLII).

Depuis l'année 1896, nous poursuivons avec M. le Dr Roger l'étude de la moelle des os. Après avoir fixé l'anatomie normale de ce tissu, nous nous sommes attachés à l'étude des modifications qu'il subit sous l'influence des infections et des intoxications. Ces modifications sont de deux ordres : les premières représentent des réactions fonctionnelles, elles sont en rapport avec la production des éléments destinés à lutter contre les agents pathogènes microbiens ou toxiques ; les secondes sont de véritables altérations pathologiques, des lésions qui peuvent atteindre cellules, tissu conjonctif et vasculaire.

L'étude de la moelle oaseuse en réaction permet de saisir un des moments lea plus intéressants de la défense leucocytaire de l'organisme : elle nous fait assister à la naissance des cellules migratrices, à leurs transformations successives et à leur maturation. La moelle des os intervient également dans la production ou la rénovation des globules rouges du sang.

Pour étudier expérimentalement la réaction de la moelle osseuse, injectons quelques gouttes d'une culture de ataphylocoque sous la peau d'un lapin de façon à provoquer un abcès local. Si l'on sacrifie l'animal au bout de quatre à cinq jours, on constate que la moelle osseuse est farcie de cellules ; la structure aréolaire du tissu a disparu ; toute la coupe est constituée par une nappe de cellules. La prolifération porte principalement sur les myélocytes neutrophiles qui donnent naissance aux leucocytes polynucléaires neutrophiles dont le nombre augmente dans de grandes proportions dans le sang. Les cellules géantes sont également très abondantes. L'analyse chimique donne une nouvelle preuve de la grande activité vitale qu'acquiert la moelle osseuse dans l'infection. L'albumine, la substance active et vivante, augmente en même temps que l'eau destinée à la solubiliser et à favoriser son action Par contre, la graisse, réserve alimentaire en même temps que tissu de remplissage, diminue et parfois disparaît presque ; elle laisse la place aux substances vraiment actives et peut-être leur fournit lea élémenta nécessaires à leur rapide développement.

Cette réaction de la moelle osseuse peut être provoquée par l'injection de toxines ; celles-ci sont l'intermédiaire à l'aide duquel lea microbes déterminent la prolifération médullaire. Diverses expériences nous ont prouvé, d'autre part, que le système nerveux n'a pas d'action sur le phénomène. La réaction médullaire est sollicitée par diverses infections aiguës ou chroniques : staphylocoque, atreptocoque, charbon, tuberculose, etc. ; et par des intoxications : phosphore, etc.

La réaction de la moelle osseuse, au lieu de porter aurtout sur les myélocytes neutrophilea, peut se localiser sur les éléments hémoglobinifères. Il ae produit alors une réaction normoblas-

tique du tissu médullaire. C'est ce que l'on observe quand on injecte du sérum antidiphtérique sous la peau d'un lapin.

Le sérum de lapin normal et de cheval, le sérum antitétanique ont une action analogue, mais infiniment moins vive et moins élective que le sérum antidiphtérique ; ce dernier détermine des modifications si particulières qu'il est facile de reconnaître au microscope les coupes de moelle provenant d'animaux ayant reçu l'antitoxine diphtérique.

L'étude de l'anatomie pathologique de la moelle osseuse de l'homme nous a permis de constater des modifications réactionnelles analogues à celles que nous avons déterminées chez l'animal. Cependant la réaction se produit moins facilement, elle est souvent moins marquée et moins intense. Cela tient à ce que la moelle osseuse diaphysaire de l'homme adulte n'est plus représentée que par du tissu cellulo-graisseux ; elle semble avoir perdu une grande partie de son activité ; aussi une incitation plus violente ou plus prolongée est-elle nécessaire pour la lui rendre.

La réaction neutrophile s'observe dans la tuberculose, la staphylococcie, la variole pustuleuse, etc.

Par contre, la variole hémorrhagique et le purpura s'accompagnent d'une réaction médullaire portant sur les cellules à hémoglobine. Si nous comparons les cas où on a observé la réaction normoblastique chez l'homme, nous voyons qu'il s'agit de maladies qui déterminent des hémorrhagies du côté de la peau et des organes. Il y a sans doute un rapport à établir entre les phénomènes hémorrhagiques et l'état de la moelle. Peut-être, en examinant avec soin le tissu médullaire dans tous les cas de ce genre, arriverait-on à éclaircir la physiologie pathologique de certaines manifestations hémorrhagiques multiples dans les infections et les intoxications, manifestations dont les causes et le mécanisme sont encore obscurs.

A côté de ces modifications réactionnelles on note souvent de vraies lésions de la moelle des os, portant : sur les cellules (altération et disparition du noyau, dissolution de la chromatine, nécrose) ; sur le tissu conjonctif (sclérose); sur les vaisseaux (endartérite, périartérite, dégénérescence amyloïde). Enfin, des

tubercules miliaires peuvent se développer dans le tissu médullaire.

L'étude des modifications que présente la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications est un des exemples les plus saisissants qu'on puisse citer des synergies fonctionnelles et des sympathies morbides. Même quand elle paraît limitée à une portion restreinte, même quand elle semble cantonnée en un point circonscrit, l'infection provoque dans l'organisme tout entier des manifestations réactionnelles. Envisagée à ce point de vue, l'histoire des réactions ostéo-médullaires nous apparaît comme un chapitre d'une étude plus générale. Il semble cependant que les modifications qui surviennent dans la moelle osseuse sont plus marquées et plus appréciables que dans tout autre tissu.

IMPRIMERIE A.-G. LEMALE, HAVRE

La moelle osseuse dans la variole (XLVIII).

Voici les conclusions de ce travail :

1° La réaction de la moelle osseuse dans la variole est souvent peu intense, ce qui concorde avec le peu d'intensité de la leucocytose ou son absence.

2° La délimitation si nette établie par Golgi entre la réaction de la moelle osseuse dans la variole pustuleuse où elle porterait sur les éléments blancs et dans la variole hémorrhagique où elle agirait sur les globules rouges nucléés, n'est pas légitime. En effet, si ces derniers éléments sont abondants dans un de nos cas, ils sont rares dans un autre.

3° Les éléments qui dominent beaucoup dans toutes les moelles osseuses de varioleux sont les mononucléaires avec ou sans granulations. Il y a donc concordance parfaite entre les formes cellulaires qu'on trouve dans la moelle et celles que l'un de nous a constatées dans le sang.

4° Bien plus, quand une infection secondaire survient dans le cours de la variole, elle est impuissante à produire de la polynucléose. Or, à l'examen de la moelle osseuse de varioleux mort de broncho-pneumonie, on ne trouve presque pas de polynucléaires: les grands mononucléaires sans granulations sont les plus nombreux comme dans le sang.

5° Outre les phénomènes réactionnels, la moelle osseuse présente souvent des lésions très marquées dans la variole. Celles-ci peuvent porter sur les vaisseaux (artérite, phlébite). Dans certains cas, on voit les travées infiltrées par une substance amorphe qui englobe les cellules. Les éléments cellulaires sont fréquemment atteints (dissolution de la nucléine; fragmentation, dissolution, disparition du noyau ; disparition des granulations). On trouve souvent des microbes en amas dans les moelles de varioles hémorrhagiques ou de varioles compliquées d'infection secondaire ; dans un cas de variole hémorrhagique (obs. VI), on voyait des capillaires bourrés de cocci.

(En collaboration avec MM. Roger et Emile Weil.)

Modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition (XLIII et XLIV).

Si on examine la moelle osseuse de lapins sacrifiés en plein jeûne, on constate que les cellules médullaires ont abondamment proliféré. En même temps les fibrilles sont épaissies et comme œdémateuses. Les cellules graisseuses sont profondément modifiées : leur graisse est remplacée par une substance grenue, parcourue par une sorte de fin réseau qui va s'insérer sur les parois de l'aréole ; le noyau gonflé a émigré au centre de l'élément.

Chez des animaux soumis d'abord au jeûne, puis remis au régime ordinaire, on voit disparaître d'abord les modifications des cellules graisseuses et conjonctives. La prolifération cellulaire persiste plus longtemps. Mais, tandis que dans le jeûne les myélocytes neutrophiles prédominent, les moelles des animaux ayant repris l'alimentation sont remarquables par le nombre considérable de globules rouges nucléés qu'elles contiennent. Enfin, au bout d'un temps variable, la moelle reprend son aspect normal.

L'analyse chimique de la moelle osseuse de lapins inanitiés montre que l'eau qui, à l'état normal, oscille autour de 32 p. 100, peut dépasser 80 p. 100 ; en même temps la graisse se résorbe ; de 50 p. 100, elle peut tomber au-dessous de 1 p. 100. Les albumines solubles, de 0,77, montent à 3 ou 4 ; les matières insolubles, au lieu de 47, atteignent 3,5 ou 4 p. 100.

Chez les animaux qui ont repris l'alimentation, les chiffres tendent à revenir à la normale. Cependant la proportion d'albumine et de substances insolubles reste assez élevée. Il semble donc que la moelle osseuse qui a subi de si profondes modifications sous l'influence du jeûne ne revient pas à son état primitif, même après une période prolongée d'alimentation.

Il convient de noter que la moelle présente au cours de l'inanition des indices certains de suractivité. Les cellules prolifèrent, et, pour leur édification, une grande quantité d'eau et d'albumine est indispensable.

(En collaboration avec M. le Dr G.-H. Roger.)

Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire (XLV).

L'inanition, qui modifie si profondément l'état anatomique de certains organes dont le rôle dans la défense de l'organisme commence à être bien connu, déterminera-t-elle des changements à la résistance des animaux contre l'infection? Telle est la question que nos recherches antérieures sur les modifications de la moelle osseuse dans l'inanition (Société de biologie, 5 mai 1900) nous ont amené à reprendre. Ayant constaté, en effet, que le tissu médullaire prolifère abondamment sous l'influence du jeûne, il nous semblait que l'animal ainsi préparé devait être plus apte à lutter avec avantage contre l'action nocive des microbes. Or, tous les auteurs qui ont étudié l'influence de l'inanition sur l'évolution des infections sont arrivés à des conclusions contraires à ce que la théorie nous faisait prévoir. Canalis et Morpurgo ont démontré que les animaux privés d'aliments résistent moins bien que les témoins aux inoculations microbiennes.

Les résultats sont tout à fait différents si l'on opère sur des animaux qui, après avoir subi une assez longue inanition, ont été remis, pendant quelques jours, au régime ordinaire. Dans ces conditions la résistance est augmentée d'une façon notable, au moins vis-à-vis du colibacille.

Les lapins qui ont servi à nos expériences avaient un poids supérieur à 2,000 grammes. Ils ont été soumis à un jeûne absolu pendant cinq à sept jours. Après cette période d'inanition, nous leur rendons des aliments ; trois à onze jours plus tard, nous pratiquons une inoculation intra-veineuse d'une culture de bacterium coli, ainsi qu'à des témoins de poids égal ou inférieur. Sur les cinq animaux qui ont été soumis au jeûne, un seul a succombé : il est mort cinq jours après l'inoculation, alors que le témoin, qui pesait 325 grammes de plus, a succombé en trois heures. Sur les cinq animaux témoins, un seul a survécu; encore est-il qu'il a maigri de 615 grammes et qu'il a été extrêmement malade, alors que l'animal qui avait jeûné est resté bien portant et n'a perdu que 150 grammes. Les autres expériences sont encore plus nettes

puisque les témoins sont morts et que les animaux inanitiés ont survécu.

Ces faits comportent une application en pathologie expérimentale. Pour obtenir des résultats comparables, il ne suffit pas de choisir des animaux de même poids ; il est également essentiel de tenir compte de leurs antécédents, de savoir s'ils n'ont pas souffert de privations quelque temps avant d'être mis en expérience, par exemple chez les fournisseurs ou pendant le transport.

On peut se demander encore si l'usage du jeûne, tel qu'il est prescrit par certains rites religieux, n'a pas une importance hygiénique plus grande qu'on ne le croit, et si les modifications qu'il provoque ne renforcent pas les moyens de défense de l'organisme.

(En collaboration avec M. le Dr G.-H. Roger.)
